

# НОВИ ОРАЛНИ АНТИКОАГУЛАНСИ – НОВИ ПРИСТАПИ ВО ДЕНТАЛНАТА МЕДИЦИНА

Цена ДИМОВА

## Тромбоза, тромботични заболувања и антитромботичната терапија

Патогенезата на тромбозата е многукомпонентен комплекс од локални и системски реакции, во чија основа се наоѓа создавањето на тромб во крвните садови, најчесто како последица на взаемното дејствување на неколку системи: васкуларните, клеточните и хормонските фактори во крвта.

Создавањето на тромб во физиолошки услови претставува нормален и корисен механизам на реакција при настаната повреда на крвниот сад. Патолошкиот тромб може да се дефинира како појава при која циркулирачката крв ја загубила нормалната, физиолошката рамнотежа меѓу механизмите коишто ја регулираат хемостазата во срцево-садовниот систем.

Тромбозата е процес којшто го предизвикуваат тромбоцитите и плазматските протеини. Овој процес е модулиран од циркулирачки антикоагулантни протеини и од системот на фибринолиза кои се во постојана рамнотежа (Biggs).

Тромбозата претставува мултифакторијално заболување и се случува кога ќе биде нарушена рамнотежата меѓу прокоагулантните фактори и одбранбените механизми. Клиничките манифестации се различни, зависат од локализацијата на тромбот, а се должат на васкуларната опструкција и емболизација.

Инраваскуларната тромбоза, процесот на создавање на тромб како резултат на агрегацијата на тромбоцитите и коагулацијата на крвта на местото на повредениот крвен сад се појавува под влијание на факторите кои ја активираат хемостазата. Реакцијата на активираната хемостаза е неадекватна. Неадекватноста се должи на веќе присутните сложени функционални или структурни нарушувањана на сидот на крвниот сад и воспоставениот дизбалан меѓу инраваскуларните и васкуларните компоненти на системот на хемостаза.

Во основа, за појавата на артериската тромбоза пресудно е однесувањето на тромбоцитите, додека за појавата на венската тромбоза пресудни се реакциите сврзани со хуморалниот сектор на хемостазата. Антитромботичната терапија се користи за превенција и третман на **венска тромбоза и емболија**, како што е тромбоза на

длабоките вени (ТДВ) и белодробна емболија. Исто така оваа терапија се препишува за превенција на системска емболизам при следниве заболувања: аритмии, заболувања на срцевите валвули, вештачки срцеви валвули, кардиомиопатии и протромботични состојби (Bauersachs & Breddin, Hirsh & Fuster, Suttie).

Антитромботичната терапија, исто така се користи за превенција на **артериски тромбоемболии** при состојби како што се: инфаркт на миокардот, коронарен артериски „by pass“, периферна артериска и цереброваскуларна болест (Wahl & Howell).

Стратегијата на антитромботичната терапија има секогаш за цел да го искористи во целост антитромботичниот бенефит на лекот со минимизирање на ризикот од евентуално последователно, несакано крвање. Генерално, принципот на дејство на антитромботичните лекови бил да го прекинат тромботичниот процес преку модулирање на специфични молекуларни интерреакции.

Антитромботичната стратегија за превенција и терапија на артериската тромбоза вклучува прекин на тромбоцитната реактивност, директна инактивација на тромбин и инхибиција на продукцијата на тромбин. Додека, при венската тромбоза антитромботичната стратегија има за цел инхибирање на формирањето на фибрин и предизвикување на деструкцијата на фибрин.

Во основа, антитромботичните лекови се поделени според местото на процесот на тромбогенезата и може да се класифицира во три посебни групи и тоа:

**1. Антиагрегациска тромбоцитна супресорна терапија** - сознанијата за патогенетската улога на тромбоцитите во тромбоемболичните заболувања и атеросклерозата укажуваат на можноста од употреба на лекови кои ќе ја инхибираат тромбоцитната активност.

**2. Антикоагулантни лекови** - група лекови кои ја инхибираат коагулацијата на крвта. Целта на терапијата е да се постигне таков степен на хипокоагулација, којшто ќе има антитромботичен ефект без зголемен ризик од крвање. Постој два види антикоагулантни лекови:

- со директно дејство врз коагулацијата (хепарини, хирудин и аналози) и
- со индиректно дејство (орални антикоагулантни лекови – кумарини).

**3. Фибринолитичка (тромболитичка) терапија** - првобитно биле применувани само за тромбози на длабоките вени и сериозни пулмонални емболии, а подоцна и за акутни периферни артериски

тромбози и емболии, и акутни коронарни тромбози. Сите фибринолитички лекови дејствуваат како плазминогенски активатори .

### **Хепарин и ниско-молекуларен хепарин**

Хепаринот и неговите деривати - ниско-молекуларниот хепарин (*Low molecular weight heparin - LMWH*) се антикоагуланси од избор кога е потребен брз антикоагулантен ефект (*Hirsh et al. – 2001*). Хепаринот сам за себе, има мало антикоагулантно дејство, но тој дејствува како каталитички кофактор на атитромбин-III (АТIII). Така, хепаринот всушност е силен антикоагуланс кој делува на неколку места на коагулациската секвенца. Тој го потенцира инхибиторниот ефект на АТIII (Јеске). Врзувајќи се со АТIII предизвикува промени на неговиот молекул и го конвертира во брз инхибитор на коагулацијата и фаворизира формирање на молекуларни комплекси меѓу АТIII и активираните фактори на коагулација: IX, X, XI, XII, и тромбинот (слика 1). Всушност тромбинот и фактор Ха се најсензитивни на ефектот на хепарин / АТIII комплексот, коешто е илустрирано на слика 2 преку интензитетот на црната боја на стрелките (*Hirsh et al. 2001*).

Антикоагулантната активност и фармакологијата на стандардниот хепарин драматично е променет со малата молекуларна модификација со која е создаден ниско-молекуларниот хепарин.

### **Орални антикоагулантни лекови - кумарини**

Оралните антикоагуланси (ОАК) се група лекови кои имаат индиректно дејство на коагулацијата, претставуваат инхибитори на биосинтезата на протромбинот. Постојат две групи: деривати на кумарини и деривати на индадиони. Поради многуте несакани дејства на индадионите, денес во употреба се само кумарините. Кумарините се наречени витамин К антагонисти. Ова име произлегува од нивниот механизам на дејство кој се состои во интерференција со дејството на витамин К во црнодробната синтеза на факторите на коагулација: II, VII, IX, и X, потоа и на антикоагулантните протеини, протеин Ц, протеин С и протеин 3. Резултат на ова е намалување на биолошката функција на овие фактори на коагулација. Најчесто користен орален антикоагуланс во светски рамки (Америка, Канада, Австралија) е *Warfarin Natrium 5mg*, кој претставува *3-( $\alpha$ -acetonylbenzyl)-4-hydroxycoumarin-Natrium*; (*Cumadin*® - *Merrell Dow Pharma GmbH*) или *Phenprocoumon 3mg* (*Marcumarin*® - *Roche, Basel* ). Во Европското подрачје најчесто употребувани, (исто така и во нашата држава),

регистрирани и најчесто препишувани орални средства со антикоагулантно дејство се *acenocumarol* (*Sinkum 4* ® - *Jaka 80*, *Sintrom*® - *Ciba-Geigy*) и *aethyldicumarol* (*Pelentan* ®- *Krka*; *Tromexan*® - *Ciba-Geigy*). Заради разликите помеѓу овие две различни групи малку е потешко во светски рамки да се споредат и да се доведат во корелација можните компликации од оралната антикоагулантна терапија (најчесто крвавења).

Всушност, хепарините и кумарините се во клиничка употреба повеќе од 50 години. Нискомолекуларниот хепарин (вклучувајќи ги хепариноидите) се пронајдени повеќе од 25 години, а во клиничка употреба се околу една декада (Hirsh). Нивните негативни пропратни појави претставуваат постојан мотив за клинички истражувања и изнаоѓање на **нови антикоагулантни лекови**.

Испитувањата се насочени за производство на синтетски инхибитори на тромбинот (ф. II а) кои ќе го инактивираат и слободниот тромбин и тромбинот наменет за фибрин. Исто така се извршуваат испитувања за производство на синтетски лекови, кои практички ќе бидат директни инхибитори на ф. Ха (Bauersachs & Breddin, Herion, Weiner, Weitz & Hirsh).

Со овие нови антикоагуланси пожелно е да се постигне ефект кој нема да бара често следење на хипокоагулираноста и прилагодување на дозата, како и да се изнајде метаболички пат кој ќе ги редуцира или елиминира влијанието на храната и проблемот на интерреакција на ОАК со други лекови (Ansell, Hirsh, Koch-Weser & Sellers, Koh & Hunt).

Особено важно е да се потенцира дека иако новите антикоагуланси се многу поскапи, со нив е овозможено намалување на вкупните трошоците на лекување и тоа како резултат на намалување на стапката од срцев удар, како и фактот дека не е потребно континуирано мониторирање. Затоа, некои автори енергично се залагаат варфаринот во најблиска иднина да биде заменет со dabigatran и тоа како потврдена терапија на избор заради целосното спречување на можните евентуални тромбоемболични епизоди и евентуален мозочен удар кај пациентите со артериска и венска тромбоза.

Доц. д-р Цена Димова, орален хирург  
Факултет за медицински науки, Стоматологија,  
Универзитет "Гоце Делчев"- Штип  
Тел. 032 550439  
Мобилен 070338392  
Е-маил cena.dimova@ugd.edu.mk

